



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en el asma en Pinar del Río

Epidemiological examination of maternal and paternal genetic influences in asthma, Pinar del Río province

**Odalys Orraca-Castillo**<sup>1</sup> , **Miladys Orraca-Castillo**<sup>2</sup> , **Roberto Lardoeyt-Ferrer**<sup>3</sup> ,  
**Alberto Lugo-Hernández**<sup>4</sup> , **Daniel Barreras-Sixto**<sup>4</sup> , **Santa González-Corrales**<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup> Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río, Cuba.

<sup>5</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 1 de febrero de 2022

**Aceptado:** 2 de febrero de 2022

**Publicado:** 21 de febrero de 2022

**Citar como:** Orraca-Castillo O, Orraca-Castillo M, Lardoeyt-Ferrer R, Lugo-Hernández A, Barreras-Sixto D, González-Corrales S. Exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en el asma en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(1): e5450. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5450>

## RESUMEN

**Introducción:** el asma es una enfermedad donde las interacciones genético-ambientales son complejas. Los antecedentes familiares de asma brindan información certera de la contribución genética a la enfermedad, por ello se exploran factores genéticos y ambientales con el objetivo de demostrar la contribución diferencial del genoma parental en la aparición del asma en Pinar del Río.

**Objetivo:** demostrar la contribución diferencial del genoma parental en la aparición del asma en Pinar del Río durante el periodo 2015-2019.

**Métodos:** se realizó un estudio analítico de casos y controles con varios diseños de estudio de la epidemiología tradicional y genética para la posterior comparación de la contribución entre la línea materna y paterna. Se utiliza los antecedentes familiares de asma como la información del genoma.

**Resultados:** la proporción de familiares con antecedentes de asma fue mayor en favor de la línea materna con relación a la paterna, excepto para la abuela. Se evidenció agregación familiar preferencial para la línea materna para familiares de diferentes grados en Pinar del Río.

En el diseño de estudio caso-control de la interacción genoma-ambiente se observó resultados superiores en favor de la línea materna con resultados significativos en los progenitores, mientras que en el diseño caso-caso se demostró un número mayor de interacciones en la línea materna contra la línea paterna.

**Conclusiones:** desde la perspectiva de la función del genoma, resulta inédita la exploración de la contribución materna y paterna como un acercamiento a la epigenética de la enfermedad, donde prevalece la carga materna para el asma en Pinar del Río. Por ende, se debe enfatizar la prevención en los individuos con antecedentes familiares maternos de la enfermedad.

**Palabras clave:** Asma; Estudios de Asociación Genética; Herencia Multifactorial.

## ABSTRACT

**Introduction:** asthma is a disease where genetic-environmental interactions are complex. Family history of asthma provides accurate information on the genetic role to the disease, therefore genetic and environmental factors are explored with the aim of demonstrating the differential influences of the parental genome on the onset of asthma in Pinar del Rio.

**Objective:** to demonstrate the differential genetic influences of the parental genome on the onset of asthma in Pinar del Rio during the period 2015-2019.

**Methods:** an analytical study of cases and controls was performed with several study designs of traditional and genetic epidemiology for the subsequent comparison of the genetic role between maternal and paternal line. Family history of asthma is used as genome information.

**Results:** the proportion of family members with a history of asthma was higher in favor of the maternal line than the paternal line, except for the grandmother. Preferential family aggregation was evidenced for the maternal line for relatives of different grades in Pinar del Rio. In the case-control study design of genome-environment interaction, superior results were observed in favor of the maternal line with significant results in the parents, while in the case-case design; greater figures of interactions concerning the maternal line against paternal line were verified.

**Conclusions:** from the perspective of genome function, it is unprecedented the exploration of maternal and paternal genetic influences as an approach to the epigenetic of the disease, where the maternal burden for asthma prevails in Pinar del Rio. Therefore, prevention should be emphasized in individuals with maternal family history of the disease.

**Keywords:** Asthma; Genetic Association Studies; Multifactorial Inheritance.

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad clásica dentro de las afecciones alérgicas y tiene gran impacto en la salud mundial. Es una enfermedad compleja tanto genética como fenotípicamente, y las interacciones genético-ambientales la complejizan aún más.<sup>(1)</sup> Por tanto, en estos pacientes el epigenoma puede ser en gran parte modificado.<sup>(2)</sup> Sus síntomas y signos se deben a la obstrucción del flujo de aire en las vías aéreas<sup>(1,3)</sup> y frecuentemente se asocia con atopia.<sup>(3)</sup>

En el asma, varios estudios enfatizan la importancia del epigenoma como modificador de perfiles transcripcionales.<sup>(4,5)</sup> La epigenómica constituye la parte de la genómica encargada del estudio de las marcas epigenéticas en una célula determinada.<sup>(6,7)</sup>

En la actualidad, se permite identificar cómo afectan las epivariaciones a la actividad de los genes. Se estima que dos tercios de las epivariaciones se producen como consecuencia de cambios en la secuencia que afectan a elementos reguladores (y por lo tanto probablemente son hereditarios), y un tercio se produce por cambios somáticos.<sup>(8)</sup>

Se describen tres herramientas epigenéticas principales: la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los micro-ácidos ribonucleicos (miRs).<sup>(2,6)</sup>

En las células eucariotas existe una marca genética que se conoce como impronta genómica. Ésta, actúa como la modificación epigenética diferencial de las secuencias encargadas de regular la expresión de genes específicos en el oocito y en el espermatozoide, dando origen a una sola copia del gen de acuerdo a su procedencia parental, que después de la fecundación, se expresará en el embrión.<sup>(9)</sup>

Es importante resaltar que no todo el genoma funciona bajo la influencia de la impronta, debido a que luego de la fecundación, el nuevo genoma sufre una reprogramación postcigótica que acontece antes de la expresión de genes específicos durante el desarrollo embrionario. Ello permite que la regulación propia de la impronta ocurra desde la etapa de célula germinal hasta la embriogénesis de la descendencia.<sup>(9)</sup>

En los genes que experimentan impronta paterna, el alelo que proviene del padre es epigenéticamente modificado con el fin de reprimir su transcripción, lo que asegura que el embrión exprese el alelo de un solo progenitor, en este caso el de la madre; lo inverso ocurre en los genes maternos que se improntan. Entonces, se pone de manifiesto que las contribuciones genéticas materna y paterna son funcionalmente diferentes, al menos para varias regiones genómicas, y este evento es crucial en el desarrollo de los tejidos embrionarios y extraembrionarios.<sup>(9)</sup>

Sin embargo, escasos estudios examinan la relación entre la exposición alérgica y la sensibilización con los cambios en las marcas epigenéticas.<sup>(4)</sup> A través de la utilización de los antecedentes familiares de asma, la presente investigación tiene como objetivo demostrar la contribución diferencial del genoma parental en la aparición del asma en Pinar del Río durante el periodo 2015-2019.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles poblacionales en la provincia Pinar del Río, durante el periodo 2015-2019. Se trabajó con una muestra de 735 niños de 5 a 18 años de edad con asma proveniente de las 11 cabeceras municipales de la provincia y 1470 controles apareados por sexo y edad, cumpliendo la proporción 1:2 respectivamente.<sup>(10)</sup>

Se aplicó un cuestionario validado por el método Delphi.<sup>(11,12,13,14)</sup> en la atención primaria de salud, con el acompañamiento del equipo básico de trabajo.

Se realizaron varios diseños de estudio para el análisis de la contribución genético-ambiental en el asma que permitieron la comparación de la contribución materna y paterna al origen de:

1. Estudios de epidemiología tradicional. (Análisis de la frecuencia de antecedentes familiares de asma).la enfermedad en la provincia.
2. Estudio de agregación familiar general de casos-población con estimación del parámetro lambda.
3. Estudio de agregación familiar general de casos y controles.
4. Diseño de agregación familiar particular
5. Interacción genoma-ambiente con diseño caso-control.
6. Interacción genoma-ambiente con diseño caso-caso.

Para la exploración epidemiológica de la contribución materna y paterna en el asma se compararon los resultados de los OR de los diseños realizados, tanto de la línea paterna, como de la materna, según el tipo familiar general o particular. Al comparar las proporciones, se realizó una prueba de dócima de hipótesis de diferencia de proporciones (Z) para demostrar la diferencia de afectados por línea materna y paterna. Se consideró probabilidad ( $\alpha$ ) menor de 0,05.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

En cuanto a la exploración epidemiológica del origen materno o paterno de la enfermedad se observó que la proporción de familiares con antecedentes de asma fue mayor en favor de la línea materna con relación a la paterna, excepto para la abuela. Sin embargo, el OR fue mayor en el caso de la abuela materna. En el análisis de diferencia de proporciones existieron resultados significativos para todos los tipos familiares, excepto para la abuela y para los medios hermanos (Tabla 1).

Aunque la proporción de madres afectadas fue mayor con relación a los padres, se evidencia mayor riesgo atribuible al antecedente paterno comparado con el materno (OR=9,12 contra 7,12 respectivamente).

**Tabla 1.** Análisis comparativo de la contribución genética paterna y materna en la agregación familiar en el asma, periodo 2015-2019, Pinar del Río

| Línea paterna   | OR  | %    | Línea materna      | OR          | %           | Z*    | p*       |
|---|-----|------|--------------------|-------------|-------------|-------|----------|
| <b>Antecedente familiar de asma</b>                           |     |      |                    |             |             |       |          |
| Padre   | 9,1 | 25,4 | Madre              | 7,1         | <b>36,3</b> | -2,82 | 2,3E-03  |
| Medios hermanos   | 1,6 | 6,4  | Medios hermanos    | <b>4,8</b>  | <b>11,3</b> | -1,29 | 0,09     |
| Abuelo  | 1,5 | 7,3  | Abuelo             | 1,5         | <b>11,0</b> | 2,45  | 7,01E-03 |
| Abuela  | 1,8 | 14,6 | Abuela             | <b>2,7</b>  | 9,3         | 1,18  | 0,11     |
| Tíos  | 1,3 | 14,8 | Tíos               | <b>1,4</b>  | <b>26,3</b> | -3,68 | 1,13E-04 |
| Bisabuelos  | 1,4 | 5,2  | Bisabuelos         | 1,4         | <b>11,2</b> | -1,65 | 0,048    |
| Primos hermanos   | 1,4 | 11,8 | Primos hermanos    | <b>1,6</b>  | <b>19,5</b> | -2,37 | 8,72E-03 |
| Primos II grado   | 1,2 | 14,3 | Primos II grado    | <b>2,2</b>  | <b>21,8</b> | -2,38 | 8,47E-03 |
| <b>Diseños particulares (estudios de agregación familiar)</b> |     |      |                    |             |             |       |          |
| Padre   | 9,1 |      | Madre              | 7,1         |             |       |          |
| Medios hermanos   | 2,4 |      | Medios hermanos    | <b>4,6</b>  |             |       |          |
| Abuelo  | 1,9 |      | Abuelo             | <b>2,0</b>  |             |       |          |
| Abuela  | 2,9 |      | Abuela             | <b>12,4</b> |             |       |          |
| Tíos  | 1,4 |      | Tíos               | <b>1,5</b>  |             |       |          |
| Bisabuelos  | 1,7 |      | Bisabuelos         | 1,7         |             |       |          |
| Primos hermanos   | 2,6 |      | Primos hermanos    | 2,2         |             |       |          |
| Primos de II grado  | 2,5 |      | Primos de II grado | <b>4,9</b>  |             |       |          |

**Leyenda:** \*estimador y su probabilidad en una prueba de hipótesis de diferencia de proporciones. OR: odds ratio. En negritas: valores superiores de la línea materna comparado con la paterna. Sombreado: resultados significativos.

Al comparar los resultados de la prevalencia familiar de asma según el parámetro lambda r en la población de Pinar del Río y el grupo etario de 5 a 18 años, se observaron resultados mayores en favor de la línea materna para ambos parámetros en todos los tipos familiares, excepto para las abuelas (tabla 2).

**Tabla 2.** Comparación del análisis de la prevalencia familiar de asma y del parámetro lambda r ( $\lambda r$ ) según prevalencia poblacional de la enfermedad en línea paterna y materna, Pinar del Río, periodo 2015-2019

| Línea paterna      | $\lambda r(p)$ | $\lambda r(p5-18)$ | Línea materna      | $\lambda r(p)$ | $\lambda r(p5-18)$ |
|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| Padre              | 3,18           | 1,59               | Madre              | 4,54           | 2,27               |
| Medios hermanos    | 2,38           | 1,19               | Medios hermanos    | 6,25           | 3,13               |
| Abuelo             | 0,92           | 0,46               | Abuelo             | 1,38           | 0,69               |
| Abuela             | 1,82           | 0,91               | Abuela             | 1,16           | 0,58               |
| Tíos               | 1,43           | 0,72               | Tíos               | 2,84           | 1,42               |
| Bisabuelos         | 0,23           | 0,12               | Bisabuelos         | 0,49           | 0,24               |
| Primos hermanos    | 1,40           | 0,70               | Primos hermanos    | 2,60           | 1,30               |
| Primos de II grado | 1,05           | 0,52               | Primos de II grado | 1,44           | 0,72               |

**Leyenda:**  $\lambda r(p)$ : parámetro en la población de la provincia Pinar del Río,  $\lambda r(p5-18)$ : parámetro en la población de 5 a 18 años de edad de la provincia. Sombreado resultados superiores en favor de la línea materna.

En el diseño de estudio caso-control se observaron resultados superiores en favor de la línea materna para el progenitor, medio hermano, abuelo, primos hermanos y primos de segundo grado. Los resultados significativos se mostraron solo en los progenitores (Tabla 2).

En el diseño caso-caso se demostró un número mayor de interacciones en la línea materna contra la línea paterna (4 contra 2), sin que se obtuvieran resultados significativos en el análisis estadístico. (Tabla 2)

**Tabla 3.** Comparación de proporciones de las interacciones significativas en estudios de interacción genoma-ambiente de diseños caso-control y caso-caso en el asma, Pinar del Río, periodo 2015-2019

| Familiar           | Diseño caso-control<br>(35 interacciones por grado y tipo familiar) |      |              |              | Diseño caso-caso<br>(34 interacciones por grado y tipo familiar) |      |       |      |
|--------------------|---|------|--------------|--------------|--|------|-------|------|
|                    | FR  |      | Z*           | p*           | FR   |      | Z*    | p*   |
|                    | LP  | LM   |              |              | LP   | LM   |       |      |
| Progenitor         | 20,0  | 57,1 | <b>-2,75</b> | <b>0,002</b> | 0,0  | 0,0  | 0     | 0    |
| Medios hermanos    | 28,6  | 48,6 | -1,38        | 0,08         | 5,9  | 0,0  | 1,46  | 0,07 |
| Abuelo             | 31,4  | 34,3 | -0,21        | 0,41         | 0,0  | 2,9  | 1,0   | 0,15 |
| Abuela             | 40,0  | 37,1 | 0,19         | 0,42         | 0,0  | 0,0  | 0     | 0    |
| Tíos               | 42,9  | 31,4 | 0,79         | 0,21         | 8,8  | 14,7 | -0,71 | 0,23 |
| Bisabuelos         | 20,0  | 17,1 | 0,28         | 0,38         | 2,9  | 5,9  | -0,59 | 0,27 |
| Primos hermanos    | 28,6  | 37,1 | -0,62        | 0,26         | 5,9  | 17,6 | -1,45 | 0,07 |
| Primos de II grado | 34,3  | 48,6 | -0,94        | 0,17         | 20,6   | 17,6 | 0,28  | 0,38 |

**Leyenda:** \*estimador y su probabilidad en una prueba de hipótesis de diferencia de proporciones, LP: Línea paterna, LM: Línea materna, FR: frecuencia relativa. Sombreados los mayores resultados en favor de la línea materna. En negrita resultado significativo. FR=total de interacciones significativas/total de interacciones para cada tipo o grado familiar según diseño

## DISCUSIÓN

Uno de los mecanismos que explica la incidencia del ambiente sobre el genoma y con ello el aumento de la prevalencia del asma, son los cambios epigenéticos.<sup>(15)</sup>

La información epigenética se relaciona con modificaciones funcionales en los genes que se heredan a la prole, sin involucrar cambios en la secuencia del ADN.<sup>(9)</sup> La predisposición genética y la exposición a alérgenos se implican como factores de riesgo principales para el desarrollo del asma. De esta manera, la evidencia de este incremento indica que la madre juega un papel crucial, pues media el desarrollo de la respuesta inmune del feto y el infante a los alérgenos inhalados.<sup>(16)</sup>

En condiciones normales, el ambiente materno durante el embarazo promueve un patrón inicial Th2 de la respuesta inmune en la prole, el cual transita al patrón de respuesta no alérgico Th1 después del nacimiento. Sin embargo, algunos hallazgos de trabajos con madres alérgicas demuestran que la influencia alérgica de la madre previene o retrasa la normal transición al patrón no alérgico de respuesta inmune ante alérgenos inhalados en sus hijos, aumentando el riesgo de desarrollar asma y otras manifestaciones alérgicas.<sup>(16)</sup>

En la investigación que se presenta se observan similares resultados a la investigación de Fernández Brizuela, al explorar los factores genéticos y ambientales presente en los niños del Municipio Carlos Manuel de Céspedes, Camagüey, donde el OR del antecedente paterno fue de 9,3 contra 5,5 del antecedente materno.<sup>(17)</sup> En el año 2015, en Pinar del Río, con una muestra inferior, el riesgo fue discretamente mayor para la madre.<sup>(18)</sup> En un estudio mexicano se observó el inicio más temprano de la enfermedad con el antecedente paterno de asma que con el antecedente materno.<sup>(19)</sup> En tanto, en el estudio de Acosta Torres se refleja el 42,2 % de padres afectados contra un 32,11 % de madres.<sup>(20)</sup>

Al respecto, un estudio de Abdo y colaboradores indica que la frecuencia de la enfermedad es de 42,8 % cuando ambos padres son asmáticos y cuando el antecedente es por parte de la madre la incidencia es de 29,4 %; y por la paterna de 8,8 %; cuando los abuelos son asmáticos la incidencia es de 6,7 % y si no hay antecedentes familiares es de 6,3 %.<sup>(21)</sup>

Recabarren y Cárdenas reportan que en 47,6 % de 63 niños con asma tuvieron el antecedente familiar de alergia de primer grado, y correspondió a la madre con asma; lo que guarda relación con el resultado de este estudio, en el que predominó el antecedente de asma por vía materna.<sup>(22)</sup>

El factor estadísticamente más importante, que se asocia al desarrollo de enfermedades alérgicas, es la presencia de otros miembros afectados en la familia. Un niño sin padres alérgicos tiene un riesgo del 9 a 18 % de tener atopia, mientras que el riesgo aumenta al 50 % cuando uno de los padres es el que tiene alergia, y la frecuencia aumenta a 70 % cuando ambos padres tienen atopia. El riesgo en hermanos y primos directos (28 %), es poco más que en padres (24 %).<sup>(19)</sup>

La herencia juega un papel importante en el desarrollo del asma y se estima que, si se tiene un padre atópico, el riesgo de padecer asma es de 20 a 40 % y si ambos son atópicos el riesgo aumenta al 50 %. Si tiene un hermano atópico, el riesgo es de 25 a 35 %.<sup>(19)</sup>

La mayor proporción de la enfermedad en las familias con respecto a la población ocurrió a expensas de los familiares de la línea materna, tanto para la población general como para el grupo de 5 a 18 años de edad. Los valores superiores de  $\lambda_r(p)$  y  $\lambda_r(p5-18)$  en familiares de la línea materna en comparación con la paterna, sugieren que los familiares de la línea materna contribuyen de manera preferencial a la agregación del asma en Pinar del Río.

Por tanto, la evidencia de que existe agregación familiar en niños con asma para familiares de diferentes grados en la provincia de Pinar del Río, es preferencial para la línea materna.

Es probable que estos hallazgos se deban a factores epigenéticos. Se investiga sobre la hipótesis de cómo la sensibilización alérgica y el desarrollo de la respuesta inmune Th2 se rigen por la programación epigenética de las células T vírgenes durante el desarrollo de la respuesta efectora.<sup>(2)</sup>

Se evidencia que el riesgo de asma atribuible a los factores genéticos en la provincia es elevado, y dicho riesgo se incrementa en su interacción con factores ambientales e infecciosos.

En esta era, la secuenciación del genoma se aplica a millones de personas, y las variantes epigenéticas no se detectan en dicha secuenciación, aun cuando puedan conducir a la desregulación y silenciamiento de genes que se relacionan con enfermedades.<sup>(8)</sup> En tanto, desde la perspectiva de la función del genoma, resulta inédita la exploración de la contribución materna y paterna como un acercamiento a la epigenética de la enfermedad, donde prevalece la carga materna en el asma en Pinar del Río. Por ende, la labor preventiva se debe enfatizar en los individuos con los antecedentes familiares maternos de la enfermedad. Se deberá, por tanto, trabajar en aras de prevenir los factores de riesgo modificables en la población pinareña.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

### **Financiación**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### **Material adicional**

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5450](http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5450)

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma Adv Immunol [Internet]. 2019 [Citado 20/05/2021]; 142: 1-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296301/>
2. Castro-Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R, Casanello P. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2021]; 87(2): 88-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.006>
3. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2019 [Citado 20/05/2021]. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
4. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic Mechanisms and the Development of Asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2013 [Citado 20/05/2021]; 130(6): 1243-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518374/>
5. Yang I, Lozupone C, Schwartz D. The Environment, the Epigenome, and Asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 [Citado 20/05/2021]; 140(1): 14-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673130/>
6. Perpiñá Tordera M. Epigenética en el asma. Lo esencial. Rev Asma [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2021]; 1(2): 31-40. Disponible en: <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/98/103>

7. Devries A, Vercelli D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2021]; 13(Suppl 1): S48-S50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015730/>
8. Garg P, Jadhav B, Rodriguez OL, Patel N, Martin-trujillo A, Jain M, et al. Survey of Rare Epigenetic Variation in 23 , 116 Human Genomes Identifies Disease-Relevant Epivariations and CGG Expansions. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2020 [Citado 20/05/2021]; 107(4):654-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.08.019>
9. Vasco GC, Gil Villa AM, Piedrahita Ochoa C, Cardona Maya W, Cadavid Jaramillo A. Influencia de la impronta genómica masculina en la reproducción. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2008 [Citado 20/05/2021]; 32(10):1004-12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-resumen-influencia-impronta-genomica-masculina-reproduccion-S0210480608739792>
10. Bencardino CM. Estadística y muestreo. 13ª. ed. Quintero AA, editor. Bogotá: ECOE ediciones Ltda.; 2012. 900p p.
11. George Reyes CE, Trujillo Liñan L. Aplicación del Método Delphi Modificado para la Validación de un Cuestionario de Incorporación de las TIC en la Práctica Docente. *Rev Iberoam Evaluación Educ* [Internet]. 2018 [Citado 20/05/2021];11(1):113-35. Disponible en: <https://revistas.uam.es/index.php/riee/article/view/9265>
12. Limão R, Spínola Santos A, Araújo L, Cosme J, Inácio F, Tomaz E, et al. Molecular Sensitization Profile to Dermatophagoides pteronyssinus Dust Mite in Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2022 [Citado 20/05/2021]; 32(1). Disponible en: [http://www.jiaci.org/revistas/10.18176\\_jiaci.0533.pdf](http://www.jiaci.org/revistas/10.18176_jiaci.0533.pdf)
13. Lugo NT, Ferrer RL. Validation of a questionnaire about risk factors for congenital defects Introducción. *Rev Cuba Investig Biomédicas* [Internet]. 2019 [Citado 20/05/2021]; 38(4):1-18. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002019000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
14. Reguant alvarez M, Torrado Fonseca M. El método Delphi. *Rev d´Innovació i Recer en Educ* [Internet]. 2016 [Citado 20/05/2021]; 9(1):87-102. Disponible en: <https://revistes.ub.edu/index.php/REIRE/article/download/reire2016.9.1916/18093>
15. Cruz MJ, Romero-Mesones C, Muñoz X. Can Environmental Pollution Cause Asthma? *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018 [Citado 20/05/2021]; 54(3): 121-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122336/>
16. Barrett EG. Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 [Citado 20 de mayo de 2021]; 21(3): 474-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S109455390700051X?via%3Dihub>
17. Fernández Brizuela E de J, Alum Bárcenas JM, de Armas Almeida, Anairis Moreno Madrigal M, Ledesma León E, Medina Arango R. Factores genéticos y ambientales presentes en los niños del Municipio Carlos Manuel de Céspedes. Cuba. *Memorias Conv Int Salud* [Internet]. 2015 [Citado 20/05/2021]; (3): 20-4. Disponible en: <http://www.convencionalud2015.sld.cu/index.php/convencionalud/2015/paper/view/629>

18. Orraca O, Orraca M, Lardoeyt R, Navarro E, Quintero W, Blanco TM, et al. Factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátrica en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2017 [Citado 20/05/2021]; 21(3): 4-10. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942017000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000300003)
19. Coronel Carvajal C. Historia familiar del asma: Su influencia en la aparición y evolución de la enfermedad. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2010 [Citado 20/05/2021]; 77(4): 148-51. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26322>
20. Acosta Torres F. Correlación Clínico-epidemiológica del asma en niños de 5 a 10 años [Internet]. Universidad de Guayaquil; 2018 [Citado 20/05/2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30840>
21. Abdo A, Cué M, Alvarez M. Asma bronquial, factores de riesgo de las crisis y factores preventivos. Rev Cuba Med Gen Integr [Internet]. 2007 [Citado 20/05/2021]; 23(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252007000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000300010)
22. Recabarren L, Cárdenas H. Factores de riesgo de asma infantil en niños que asisten al Programa de Control de Asma del Hospital III Yanahuara Essalud-Arequipa. Enferm Torax [Internet]. 2003 [Citado 20/05/2021]; 46(2):118-25. Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/enfermedades\\_torax/v46\\_n2/factores\\_riesgo.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/enfermedades_torax/v46_n2/factores_riesgo.htm)